

## ПРОЦЕНКА НА БРОЈОТ НА ДИЈАБЕТИЧНИ ПАЦИЕНТИ КАЈ КОИ Е ПОТРЕБНА ПРИМАРНА ПРЕВЕНЦИЈА НА КОРОНАРНО СРЦЕВО ЗАБОЛУВАЊЕ

Смоковски И<sup>1</sup>, Павловска К<sup>2</sup>, Давчева Ј<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ново Нордиск, Скопје

<sup>2</sup> Институтот за фармакологија и клиничка токсикологија, Скопје

<sup>3</sup> Универзитетска клиника за кардиологија, Скопје

### Апстракт

Цел: проценка на бројот на пациенти со дијабетес мелитус (ДМ) тип 2 во Македонија кои не примаат, а кај кои е потребна статинска терапија за примарна превенција на коронарно срцево заболување. (КСЗ), како и утврдување на финансиските импликации од дополнителната примена на статинска терапија.

Материјали и методи: опсервациона, пресечна студија на 516 пациенти со ДМ тип 2 без кардиоваскуларно заболување, кои не примале статинска терапија. Пациентите се идентификувани според ризикот за КСЗ одреден со моделите базирани на United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) и Framingham-овата студија, како и според препораките на студиите Heart Protection Study (HPS) и Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS).

Резултати: моделите на UKPDS и Framingham идентификуваа дополнителни 15.895 односно 19.550 пациенти (0,77% и 0,95% од вкупната популација во Македонија), при праг на ризик за КСЗ од 15% и вкупен холестерол >5 mmol/l. Студиите HPS и CARDS идентификуваа 41.650 односно 42.160 пациенти (2,03% и 2,05% од вкупната популација во Република Македонија). Финансиските импликации од дополнителното воведување статинска терапија како примарна превенција се движат од 0,66% до 1,76% од предвидениот буџет за лекови во Македонија.

Заклучок: примената на различните методи идентификуваше значителен број пациенти со ДМ тип 2 кои не примаат, а кај кои е потребна статинска терапија. Потребна е индивидуална проценка на ризикот за КСЗ при воведувањето статинска терапија како примарна превенција.

**Клучни зборови:** дијабетес мелитус тип 2, статинска терапија, UKPDS, Framingham, HPS, CARDS, чинење на тејрејман

## ESTIMATION OF NUMBER OF DIABETIC PATIENTS REQUIRING PRIMARY PREVENTION FOR CORONARY HEART DISEASE

### Abstract

Aim: Estimation of number of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) in Macedonia, who are not receiving, but are eligible for statin treatment as primary prevention of coronary heart disease (CHD), and assessment of financial implications for the additional use of statin treatment.

Material and methods: observational, cross-sectional study of 516 patients with DM type 2 without cardiovascular diseases and not receiving statin treatment. Patients were identified by the risk for CHD estimated with models based on the United Kingdom Prospective

Diabetes Study (UKPDS) and the Framingham study, and as recommended by the Heart Protection Study (HPS) and the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS).

Results: UKPDS and Framingham models identified additional 15.895 and 19.550 patients, respectively (0,77% and 0,95% of the total population in Macedonia), if CHD was risk higher than 15% and total cholesterol > 5 mmol/l. HPS and CARDS studies identified 41.650 and 42.160 patients, respectively (2,03% and 2,05% of the total population in the Republic of Macedonia). Financial implications of additional use of statin treatment were in range of 0,66% to 1,76% of the total budget planned for drugs in Macedonia.

Conclusion: Application of different methods identified a considerable number of patients with DM type 2, who are not receiving, but are eligible for statin treatment. Individual assessment of CHD risk is required to introduce statin treatment as a primary prevention.

**Key words:** *diabetes mellitus type 2, statin treatment, UKPDS, Framingham, HPS, CARDS, cost of treatment*

## Вовед

Нивото на вкупниот холестерол и LDL холестеролот може да се споредуваат кај лицата со и без дијабетес мелитус (ДМ), но студиите покажуваат дека покачениот LDL холестерол е многу значаен фактор на ризик и дека граничниот LDL холестерол кај пациенти со дијабетес е еквивалентен во однос на ризикот на многу повисок LDL холестерол кај лицата без дијабетес. И кога LDL холестеролот е нормален или лесно покачен кај ДМ тип 2, LDL партиклите се квалитативно променети и поатерогени. Друг фактор на ризик за коронарно срцево заболување (КСЗ) кај лицата со и без дијабетес е покаченото плазматско ниво на триглицеридите; се смета дека покачувањето на нивото на триглицеридите може да доведе до покачување на малите, густе партикли на LDL холестерол што доведува до атеросклероза [1,2,3].

Ефикасноста на хиполипемичната терапија од класата 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А редуктаза инхибиторите (статици) во третманот на дијабетичната дислипидемија, а со тоа и во намалувањето на ризикот од васкуларните заболувања кај дијабетичната популација, беше покажана во големи студии за примарна и секундарна превенција на КСЗ [4-12].

За луѓето со дијабетес без клинички евидентно васкуларно заболување, прашањето на кое ниво треба да се интервенира, односно да се изврши примарна превенција со статинска терапија, е доста комплексно. Не може да се занемари и финансискиот аспект од воведувањето примарна превенција при одредено ниво на ризик кај лицата со ДМ тип 2 [13].

Неодамна публикуваниот систематски преглед на базата на податоци од страна на Cochrane Collaboration предизвика контроверзи со заклучокот дека не постојат доволно докази да се препорача распространета примена на статини за примарна превенција на КСЗ [14-16]. Според оваа нова Cochrane мета-анализа, спротивно на бројните светски водичи и авторитети, се доведува во прашање беневитот од примената на статини за примарна превенција и се сугерира дека претходните податоци со кои се покажува беневит можеби не се објективни. Се наведува дека статините се премногу користени и милиони луѓе непотребно се изложуваат себеси на потенцијалните несакани реакции од овие лекови.



## ПРОЦЕНКА НА БРОЈОТ НА ДИЈАБЕТИЧНИ ПАЦИЕНТИ..

### Цели

Примарната цел на оваа студија беше да се проценат пациентите со ДМ тип 2 на ниво на Република Македонија кои не примаат, а кај кои е потребна статинска терапија за примарна превенција на КСЗ, според нивото на апсолутен 10-годишен ризик определен со моделот на United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), моделот базиран на Framingham-овата студија, како и препораките од студиите Heart Protection Study (HPS) [9] и Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) [11].

Секундарна цел беше да се одредат финансиските импликации од примената на статинска терапија за примарна превенција на КСЗ кај вака идентификуваните пациенти со ДМ тип 2.

### Материјал и методи

Се работи за опсервациона, пресечна студија со која беа опфатени 1,404 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 од Република Македонија. Критериуми за вклучување на пациентите во анализата беа: возраст од 30 до 65 години, отсуство на историја за исхемично срцево заболување, цереброваскуларно заболување или периферна артериска болест, отсуство на ренална дисфункција дефинирана како потврдена нефропатија или серумски креатинин  $>150 \mu\text{mol/l}$  и претходно некористење статинска терапија како примарна превенција за КСЗ. Од вкупниот број 1.404 пациенти врз основа на инклузионите критериуми, беа идентификувани 516 пациенти [17-18]. Двата модели за проценка на 10-годишниот апсолутен ризик за КСЗ, моделот на UKPDS како дијабетес-специфичен, и моделот базиран на Framingham-овата студија како дијабетес-неспецифичен, беа применети за идентификување на бројот на пациенти при праг на ризик  $> 30\%$  односно  $> 15\%$  и вкупен холестерол  $> 5 \text{ mmol/l}$ . Моделот базиран на Framingham-овата студија користи 8 фактори на ризик: возраст, пол, систолен или дијастолен крвен притисок, пушење, присуство или отсуство на дијабетес мелитус, лева вентрикуларна хипертрофија, вкупен холестерол и HDL холестерол. Од друга страна, моделот базиран на UKPDS студијата користи 9 фактори на ризик: возраст при дијагноза на дијабетесот, траење на дијабетесот, пол, расна припадност, пушење, систолен крвен притисок, HbA1c, вкупен холестерол и HDL холестерол.

Во согласност со проценките на Меѓународната федерација за дијабетес (IDF-International Diabetes Federation) за преваленцијата на дијабетес мелитус тип 2 во Македонија за 2010 година, беше земено дека вкупниот број лица со ДМ тип 2 во Македонија изнесува 119.300 [19], а со анализата беа опфатени 1.404 пациенти, што значи дека мултипликациониот фактор или односот на вкупниот број пациенти со ДМ тип 2 во Република Македонија и бројот на пациенти во оваа студија изнесува 85 (119.300:1.404). Овој фактор се користи за пресметување на вкупниот број пациенти кај кои е потребно воведување статинска терапија за примарна превенција со претпоставка дека кохортата е репрезентативна за целокупната популација со ДМ тип 2 во Република Македонија (кога пациентите идентификувани кај групата од 516 пациенти ќе се помножат со 85 би се добил бројот на ниво на Република Македонија).

Притоа во студијата се зема дека вкупното население во Република Македонија во 2010 година изнесува 2.052.722 [20], а годишниот буџет на здравствениот осигурителен фонд алоциран за лекови изнесува околу 60,000,000 EUR [21]. При анализата е земена средна дневна доза од 30 mg симвастатин како статинска терапија, со просечно годишно чинење на ваквата терапија од 25 EUR по индивидуален субјект.

Формулата за пресметување на процентот на пациенти во вкупната популација кај кои е потребно воведување статинска терапија како примарна превенција е следнава:

$$\% \text{ пациенти за статини} = \frac{\text{No} \times 85}{N} \times 100\%$$

каде No = број на пациенти за статини; N = вкупна популација.

За да се пресмета чинењето на дополнителното препишување статинска терапија за примарна превенција, потребно е да се земат предвид просечното чинење на годишната статинска терапија и вкупниот годишен буџет на здравствениот осигурителен фонд алоциран за лекови.

Формулата за пресметување на процентот на чинење на дополнителното препишување статинска терапија е следнава:

$$\frac{\text{No} \times 85 \times Y}{X} \times 100\%$$

каде No = број на пациенти за статини; Y = чинење на статинска терапија по пациент за една година; X = вкупен буџет на фондот алоциран за лекови.

Според студиите HPS и CARDS се препорачува многу почесто препишување статини, односно препишување статини кај сите пациенти со ДМ тип 2 без кардиоваскуларно заболување на возраст над 40 години и вкупен холестерол >3.5 mmol/l (HPS), односно само возраст над 40 години (CARDS). Притоа се зема предвид дека ризикот за кардиоваскуларен настан кај лицата со дијабетес мелитус е еднаков на ризикот кај лицата без дијабетес мелитус кои веќе имале кардиоваскуларен настан.

Во оваа студија беше анализиран бројот на пациентите кои ги исполнуваат наведените услови (возраст над 40 години и вкупен холестерол >3.5 mmol/l, односно само возраст над 40 години) во кохортата за да се процени бројот што би се однесувал на вкупната популација (мултипликационен фактор 85), како и за пресметување на дополнителните трошоци според погоре-наведената формула.



## ПРОЦЕНКА НА БРОЈОТ НА ДИЈАБЕТИЧНИ ПАЦИЕНТИ..

### Резултати

При праг над 30% за започнување на статинска терапија и вкупен холестерол >5 mmol/l, моделот на UKPDS идентификуваше 10% повеќе пациенти кај кои би бил потребен ваков третман во споредба со моделот базиран на Framingham [UKPDS наспроти Framingham, 40/516 (7,8%) наспроти 35/516 (6,8%)]. Од друга страна, при праг од 15% за започнување на статинска терапија и вкупен холестерол >5 mmol/l, моделот базиран на Framingham идентификуваше 20% повеќе пациенти кај кои би бил потребен ваков третман во споредба со моделот на UKPDS [Framingham наспроти UKPDS, 230/516 (44,6%) наспроти 187/516 (36,2%)] (табела 1).

**Табела 1** *Пропорција на субјекти кај кои е потребно воведување статинска терапија при категоризација на ризик од КСЗ >15% и >30% според моделиите на UKPDS и Framingham, и зголемување на бројот на пациенти кај кои е потребно воведување статинска терапија доколку прагот на КСЗ за почнување на третман би се намалил од 30% на 15%*

	Мажи	Жени	Вкупно
<b>Framingham</b>			
Вкупен холестерол >5 mmol/l			
>15%	88/226 (38.9%)	142/290 (49%)	230/516 (44.6%)
>30%	15/226 (6.6%)	20/290 (6.9%)	35/516 (6.8%)
Инкремент (пати)	5.9	7.1	6.6
<b>UKPDS</b>			
Вкупен холестерол >5 mmol/l			
>15%	101/226 (44.7%)	86/290 (29.7%)	187/516 (36.2%)
>30%	30/226 (13.3%)	10/290 (3.4%)	40/516 (7.8%)
Инкремент (пати)	3.4	8.6	4.7

Во рамките на оваа студиска кохорта, намалувањето на прагот за воведување статинска терапија како примарна превенција од 30% на 15% би го зголемило вкупниот број дополнителни пациенти кај кои е потребно воведување на

ваквата терапија за 4,7 односно 6,6 пати со моделот на UKPDS односно Framingham.

Во врска со третманот на дополнителните пациенти со статинска терапија во однос на вкупната популација, моделите на UKPDS и Framingham идентификуваа дополнителни 15.895 (187\*85) односно 19.550 (230\*85) пациенти, при праг на ризик за КСЗ од 15% и вкупен холестерол >5 mmol/l. Тоа претставува дополнителни 0,77% односно 0,95% од вкупната популација. При праг на ризик за КСЗ од 30% и вкупен холестерол >5 mmol/l, моделите на UKPDS и Framingham идентификуваа дополнителни 3.400 (40\*85) односно 2.975 (35\*85) пациенти, што претставува 0,17% и 0,14% од вкупната популација во земјата.

Во однос на финансиските импликации, моделот на UKPDS би довел до дополнителен годишен трошок за статинската терапија од 397.375 EUR или 0,66% од вкупниот годишен буџет на здравствениот фонд алоциран за лекови, додека моделот на Framingham би довел до дополнителен годишен трошок за статинската терапија од 488.750 EUR или 0,81% од вкупниот годишен буџет на здравствениот фонд алоциран за лекови, доколку ризикот за КСЗ за примарна превенција се постави над 15% при вкупен холестерол >5 mmol/l. При праг за ризик од КСЗ поставен над 30% и вкупен холестерол >5 mmol/l, моделот на UKPDS би довел до дополнителен трошок од 85.000 EUR или 0,14%, додека моделот на Framingham би довел до дополнителен трошок од 74.375 EUR или 0,12% од вкупниот годишен буџет на здравствениот фонд алоциран за лекови (табела 2).

**Табела 2** *Пропорција на субјекти кај кои е потребно воведување статинска терапија при категоризација на ризик од КСЗ >15% и >30% според моделиите на UKPDS и Framingham, и зголемување на бројот на пациенти кај кои е потребно воведување статинска терапија доколку прагот на КСЗ за почнување на третман би се намалил од 30% на 15%*

	UKPDS, вк. холестерол >5 mmol/l		Framingham, вк. холестерол >5 mmol/l		HPS	CARDS
	> 15%	> 30%	> 15%	> 30%		
Број на дополнителни субјекти (% од вкупната популација)	15,895 (0.77%)	3,400 (0.17%)	19,550 (0.95%)	2,975 (0.14%)	41,650 (2.03%)	42,160 (2.05%)
Финансиски импликации EUR (% од буџетот за лекови)	397,375 (0.66%)	85,000 (0.14%)	488,750 (0.81%)	74,375 (0.12%)	1,041,250 (1.74%)	1,054,000 (1.76%)



## ПРОЦЕНКА НА БРОЈОТ НА ДИЈАБЕТИЧНИ ПАЦИЕНТИ..

Според препораките од студијата HPS би се идентификувале дополнителни 490 пациенти од студиската кохорта, односно 41.650 (490\*85) во однос на вкупната популација (2,03%). Финансиските импликации на ваквиот дополнителен број пациенти кои би требало да се постават на примарна превенција со статинска терапија би изнесувале 1.041.250 EUR на годишно ниво, или 1,74% од вкупниот годишен буџет на здравствениот фонд алоциран за лекови (табела 2).

Според препораките на студијата CARDS би се идентификувале дополнителни 496 пациенти од студиската кохорта, односно 42.160 (496\*85) во однос на вкупната популација (2,05%). Финансиските импликации на ваквиот дополнителен број пациенти кои би требало да се постават на примарна превенција со статинска терапија би изнесувале 1.054.000 EUR на годишно ниво или 1,76% од вкупниот годишен буџет на здравствениот фонд алоциран за лекови (табела 2).

### Дискусија

Подолго време е присутна дискусијата околу примената на статини во примарната превенција, односно дали е потребно поставување на праг за ризик од коронарно срцево заболување за да се почне со статинска терапија за примарна превенција, или пак статините треба почесто да се применуваат, особено кај лицата со дијабетес мелитус тип 2.

Одредувањето различни прагови секако дека влијае на препишувањето статини во однос на вкупната популација.

Со двата анализирани методи би се идентификувале дополнителни 0,77% до 0,95% од вкупната популација. Имплементирањето на критериумите според HPS односно CARDS, би идентификувало дополнителни 2% од вкупната популација. Тоа значи дека доколку се земе предвид воведување праг од 15% и вкупен холестерол повисок од 5 mmol/l за примарна превенција со статинска терапија кај лица без коронарно срцево заболување со ДМ тип 2, би довело до дополнителни 0,77% до 0,95% од вкупната популација во Република Македонија кај кои е потребно да се започне со статинска терапија, доколку пак се земат предвид препораките на HPS односно CARDS би значело уште дополнителни 2% од вкупната популација во Република Македонија.

Преведено во однос на финансиските импликации, со оваа анализа се покажа дека проширувањето на статинската терапија при воведување праг од 15%, односно во согласност со препораките на HPS и CARDS, би значело зголемување на вкупниот годишен буџет на здравствениот фонд алоциран за лекови за 0,66% до 0,81% односно 1,74-1,76%, имајќи ја предвид испитуваната студиска популација.

Можеби проценката на ризикот од КСЗ кај пациентите со дијабетес мелитус е непотребна, бидејќи ризикот е толку висок што сите пациенти без кардиоваскуларно заболување е потребно да се третираат за секундарна превенција. Сепак, тоа би значело препишување статинска терапија кај значителен број пациенти со низок ризик за КСЗ, што е тема за дискусија поради финансиските импликации и можните несакани ефекти од статинската терапија.

Во овој контекст се и неодамнешните резултати од мета-анализата на Cochrane Collaboration, според кои не постојат доволно докази да се препорача распространета примена на статини за примарна превенција на КСЗ [14-16]. Најновите наоди на Cochrane мета-анализата веќе наидоа на неприфаќање од истражувачите кои учествувале во други мета-анализи за статинска терапија, според кои ваквата терапија е корисна дури и кај пациентите со најнизок ризик, и дека несаканите реакции се занемарливи.

### Заклучок

Двата модела идентификуваа сигнификантен број пациенти кај кои е потребно започнување примарна превенција со статинска терапија, а кои не примаат статинска терапија. Нивото на интервенција е делумно финансиска, а делумно политичка одлука, така што во наши услови поставувањето на праг за ризик од КСЗ кај пациентите со дијабетес мелитус тип 2 без евидентно кардиоваскуларно заболување, би било наполно оправдано. Моделите за проценка треба да се разберат како алатка за поддршка во процесот на донесување стратегија за превентивен третман во секојдневната клиничка практика.

### Литература

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone J, National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227-239, 2004 [erratum in *Circulation* 110:763, 2004].
2. Haffner SM, American Diabetes Association: Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl.1):S68-S71, 2004
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins *Lancet* 366:1267-1278, 2005 [erratum in *Lancet* 366:1358, 2005].
4. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G et al., The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-620.
5. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ et al. for the CARE Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998;98:2513-2519.
6. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in



- patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349–1357.
7. Downs JR, Clearfield M, Weiss S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
  8. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998–3007.
  9. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–16.
  10. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–58.
  11. Colhoun MH, Betteridge DJ, Durrington NP, Hitman AG, Neil WA et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
  12. Shepherd J, Blaw GJ, Murphy MB et al. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
  13. Jackson PR, Ramsay LE. Debate: at what level of coronary heart disease risk should a statin be prescribed? *Curr Opin Lipidol* 2000;11:357–361.
  14. Taylor F, Ward K, Moore THM, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1 (CD004816).
  15. Ebrahim S, Taylor F, Ward K et al. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1 (CD001561).
  16. Heneghan C. Considerable uncertainty remains in the evidence for primary prevention of cardiovascular disease [editorial]. *Cochrane Libr* 2011 (January 19, 2011).
  17. Smokovski I, Pavlovska K. Rating of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus by using the system SCORE. *Physioacta* 2009; 3(1):9-15.
  18. Pavlovska K, Smokovski I, Georgiev A. Comparison of type 2 diabetes patients identified for primary prevention of coronary heart disease with statin treatment according to Adult Treatment Panel III and Framingham model. *Macedonian Medical Review* 2009; 63(1): 39-42.
  19. International Diabetes Federation (IDF), *Diabetes Atlas*; available from: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org); accessed online: January, 2011.
  20. Државен завод за статистика на Република Македонија. Податоци за населението во Република Македонија, достапно на: [www.stat.gov.mk](http://www.stat.gov.mk), пристапено во: January, 2011.
  21. Фонд за здравствено осигурување на Република Македонија, достапно на: [www.fzo.org.mk](http://www.fzo.org.mk); пристапено во: January, 2011.

